

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**DIEGO HENRIQUE ANDRADE DE OLIVEIRA**

**PREVALÊNCIA DE NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E  
PREDITORES DO SEU DESENVOLVIMENTO EM PACIENTES COM DIABETES  
MELITO DO TIPO 1**

**CURITIBA**

**2014**

DIEGO HENRIQUE ANDRADE DE OLIVEIRA

PREVALÊNCIA DE NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E  
PREDITORES DO SEU DESENVOLVIMENTO EM PACIENTES COM DIABETES  
MELITO DO TIPO 1

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador (a) Profa. Dra. Rosana Bento Radominski

Co-orientador (a) Profa. Ma. Rosângela Roginski Réa

Curitiba

2014

Oliveira, Diego Henrique Andrade de

Prevalência de neuropatia autonômica cardiovascular e preditores do seu desenvolvimento em pacientes com diabetes melito do tipo 1 / Diego Henrique Andrade de Oliveira. -- Curitiba, 2014.

60 f.; il.; 30 cm.

Orientadora: Profª. Drª. Rosana Bento Radominski

Coorientadora: Profª. Mª. Rosângela Roginski Réa

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.  
Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Diabetes Mellitus Tipo 1 / complicações. 2. Neuropatias Diabéticas.  
3. Causalidade. I. Radominski, Rosana Bento. II. Título.

NLM WK 810




Ministério da Educação  
Universidade Federal do Paraná  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA  
= MESTRADO e DOUTORADO =

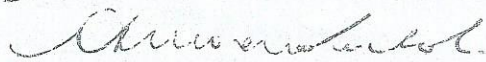
---

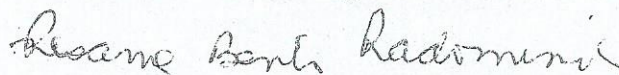
## PARECER

Aos quatorze dias do mês de novembro do ano de dois mil e quatorze, a banca examinadora constituída pelas Professoras Doutoras: **Silmara Aparecida de Oliveira Leite, Carolina Aguiar Moreira Kulak e Rosana Bento Radominski**, exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **Diego Henrique Andrade de Oliveira**, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, nível Mestrado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: **“PREVALÊNCIA DE NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E PREDITORES DO SEU DESENVOLVIMENTO EM PACIENTES COM DIABETES MELITO DO TIPO 1”**. A Banca examinadora considerou que **Diego Henrique Andrade de Oliveira**, apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna** e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Curitiba, 14 de novembro de 2014.

  
Prof. Dra. Silmara Aparecida de Oliveira Leite

  
Prof. Dra. Carolina Aguiar Moreira Kulak

  
Prof. Dra. Rosana Bento Radominski

À Larissa, minha esposa, que sempre foi minha companheira desde o início da universidade, e à minha família, que soube entender os momentos de ausência que são inerentes à formação de um médico.

Aos meus professores de todos os serviços por onde passei, que me serviram de exemplo e incentivaram-me a prosseguir na carreira acadêmica.

## **AGRADECIMENTOS**

À Dra Rosana Bento Radominski, professora do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), por ter me dado a oportunidade de alcançar mais uma grande conquista em minha vida ao aceitar ser orientadora da minha dissertação de mestrado.

À Dra Rosângela Roginski Réa, professora do SEMPR, pela confiança em meu trabalho e por ter me incentivado e apoiado em todos os momentos da execução desta pesquisa.

À Dra Marília de Brito Gomes, Chefe da Unidade Docente Assistencial de Diabetes do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE-UERJ), por ter me proporcionado os equipamentos necessários para a avaliação da neuropatia autonômica cardiovascular, bem como o treinamento para o uso destas ferramentas diagnósticas.

À Dra Ana Cristina Ravazzani de Almeida, médica endocrinologista voluntária do SEMPR, pelo apoio na elaboração do projeto de pesquisa.

Aos demais professores do SEMPR, pela grande amizade e por todo o ensinamento me proporcionado durante a residência médica em Endocrinologia e Metabologia.

À Dra Carolina Monteguti Feckinghaus e à Dra Karina Zanlorenzi Basso, médicas residentes do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), pelo auxílio na coleta de dados e na realização dos testes nos sujeitos do trabalho.

À equipe do Ambulatório de Diabetes do HC-UFPR pela colaboração na seleção dos prontuários dos pacientes e preparo dos mesmos para que pudessem ser submetidos aos testes realizados neste projeto de pesquisa.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma complicação crônica do diabetes que está associada ao aumento de morbimortalidade cardiovascular e que é subdiagnosticada em nosso meio devido à escassez de métodos diagnósticos para a mesma. **OBJETIVO:** Avaliar a prevalência de NAC em pacientes com diabetes melito do tipo 1 (DM1) do Ambulatório de Diabetes do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, bem como verificar a associação de NAC com as outras complicações crônicas do diabetes e com dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes. **METODOLOGIA:** Estudo transversal, em que 80 pacientes com DM1 e 56 indivíduos controle de ambos os sexos foram submetidos à avaliação de NAC por meio de uma bateria de sete testes, compostos por três bandas da análise espectral (componentes de frequências altas, baixas e muito baixas) e quatro testes autonômicos cardiovasculares (teste da respiração profunda, manobra de Valsalva, teste ortostático e teste da hipotensão ortostática). A presença de dois e três ou mais testes alterados determinaram o diagnóstico de NAC incipiente e instalada, respectivamente. Foram coletados dados demográficos dos pacientes e dados clínicos e laboratoriais dos prontuários dos mesmos. **RESULTADOS:** A NAC foi diagnosticada em 26,25% ( $n = 21/80$ ) dos sujeitos, sendo a NAC incipiente discretamente mais prevalente ( $n = 11/80$ ). Observou-se significativa associação de NAC incipiente com a nefropatia diabética e com a hemoglobina glicada (HbA1c). Não foi detectada esta associação no subgrupo com NAC instalada. A NAC não se associou com idade, sexo, índice de massa corpórea, tempo de diagnóstico de DM1, glicemia capilar no dia do exame da NAC, colesterol total e frações, creatinina sérica, hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo primário, retinopatia e polineuropatia periférica. **CONCLUSÃO:** A NAC foi uma complicação crônica do diabetes prevalente, diagnosticada em aproximadamente um quarto da população estudada com DM1. A nefropatia e a HbA1C se associaram com a NAC incipiente, mas não com a NAC instalada.

Palavras chave: Diabetes melito do tipo 1. Neuropatia autonômica cardiovascular. Fatores predisponentes.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a chronic complication of diabetes that is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality that is underdiagnosed in our environment due to lack of diagnostic methods for the same. **OBJECTIVE:** To evaluate the prevalence of CAN in patients with diabetes mellitus type 1 (T1DM) from the Diabetes Outpatient of Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, and to verify the association of CAN with other chronic complications of diabetes and demographic, clinical and laboratory data of patients. **METHODS:** Cross-sectional study in which 80 patients with T1DM and 56 control subjects of both sexes were examined for CAN through a battery of seven tests, composed of three bands of spectral analysis (components of high, low and very low frequencies) and four cardiovascular autonomic tests (deep breathing test, Valsalva maneuver, orthostatic test and orthostatic hypotension test). The presence of two and three or more abnormal tests determined the diagnosis of incipient and installed CAN, respectively. Demographic, clinical and laboratory data of patients were collected from medical records. **RESULTS:** CAN was diagnosed in 26.25% (n = 21/80) of subjects and incipient CAN was slightly more prevalent (n = 11/80). Incipient CAN was associated with diabetic nephropathy and glycated hemoglobin (HbA1c). This association was not detected in the subgroup of installed CAN. CAN was not associated with age, sex, body mass index, diabetes duration, capillary blood glucose testing on the day of CAN exam, total cholesterol and fractions, serum creatinine, hypertension, primary hypothyroidism, retinopathy and peripheral polyneuropathy. **CONCLUSION:** CAN was a prevalent chronic complication of diabetes, diagnosed in approximately one fourth of patients with T1DM. Nephropathy and HbA1c were associated with incipient CAN, but not with installed CAN.

**Keywords:** Diabetes mellitus type 1. Cardiovascular autonomic neuropathy. Predisposing factors.



## **LISTA DE FIGURAS**

FIGURA 1 - Amplitude total do espectro e suas três bandas fundamentais ..... 22

FIGURA 2 - Fluxograma da seleção dos sujeitos do estudo e prevalência de NAC através dos critérios diagnósticos convencionais e avançados..... 31

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Achados clínicos observados na neuropatia autonômica cardiovascular.....	17
TABELA 2 - Critérios diagnósticos convencionais e avançados para investigação da NAC.....	21
TABELA 3 - Características demográficas e antropométricas dos sujeitos controle e indivíduos com DM1.....	30
TABELA 4 - Parâmetros utilizados para a investigação de NAC e a frequência dos testes alterados em pacientes com NAC incipiente e instalada.....	32
TABELA 5 - Valores dos componentes da análise espectral e dos testes cardiovasculares dos sujeitos participantes do estudo.....	33
TABELA 6 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com DM1 e fatores de risco associados à NAC.....	34

## LISTA DE SIGLAS

NAD = Neuropatia autonômica diabética

NAC = Neuropatia autonômica cardiovascular

DM1 = Diabetes melito do tipo 1

HbA1C = Hemoglobina glicada

PNP = Polineuropatia periférica

VFC = Variabilidade da frequência cardíaca

SNA = Sistema nervoso autônomo

DM = Diabetes melito

SCV = Sistema cardiovascular

DM2 = Diabetes melito do tipo 2

QTc = QT corrigido

FC = Frequência cardíaca

PA = Pressão arterial

PAG = Produtos avançados da glicação

RV = Retorno venoso

PT = Poder total

FMB = Componente de frequências muito baixas

FB = Componente de frequências baixas

FA = Componente de frequências altas

HC-UFPR = Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

IMC = Índice de massa corpórea

ECG = Eletrocardiograma

PAS = Pressão arterial sistólica

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>12</b>
2.1 Neuropatia autonômica cardiovascular.....	12
2.1.1 Definição, Epidemiologia e Prognóstico.....	12
2.1.2 Etiologia.....	15
2.1.3 Manifestações clínicas.....	16
2.1.4 Diagnóstico.....	17
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>25</b>
4.1 Análise Estatística.....	29
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>35</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>40</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>52</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>57</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A neuropatia autonômica diabética (NAD) é frequentemente assintomática, no entanto, pode evoluir com comprometimento da função de vários órgãos. Uma de suas formas mais estudada é a neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), que é uma das complicações crônicas do diabetes menos diagnosticadas, progredindo silenciosamente ao longo do tempo antes que se torne aparente (1).

Sua prevalência pode variar de 1% a 90%, conforme a população selecionada e o método diagnóstico utilizado. Em pacientes com diabetes melito do tipo 1 (DM1), a hemoglobina glicada (HbA1C), a hipertensão, a polineuropatia periférica (PNP), a retinopatia e a exposição crônica à hiperglicemia mostraram ser fatores de risco para o desenvolvimento da NAC (2–4).

Esta neuropatia, mesmo assintomática, implica numa chance aumentada de morte prematura. Indivíduos diabéticos com esta complicação apresentam um risco de mortalidade 3,4 vezes maior do que daqueles diabéticos que não a desenvolveram (5, 6).

Nos laboratórios especializados em neuropatia, vários testes não invasivos para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) vêm sendo utilizados para o diagnóstico da NAC, incluindo o teste da respiração profunda, a manobra de Valsalva e o teste ortostático, além de medidas computadorizadas da VFC provenientes da análise espectral (7, 8).

Em contrapartida, na prática clínica, esta patologia somente é diagnosticada quando se torna clinicamente evidente, por exemplo, ao evoluir com hipotensão postural.

As evidências científicas acerca da importante implicação clínica cardiovascular da NAC geram uma necessidade de diagnóstico precoce desta neuropatia. Desta maneira, é imprescindível trazer para a prática clínica estas ferramentas diagnósticas utilizadas no laboratório. Isto poderia contribuir para diminuir a sua progressão, ou mesmo, causar a sua reversão com a otimização do tratamento de seus fatores predisponentes (9–12).

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

#### 2.1.1 Definição, Epidemiologia e Prognóstico

No mundo, há mais de 371 milhões de diabéticos, sendo que o Brasil ocupa a 4ª posição entre os países com maior prevalência desta doença. Segundo dados da International Diabetes Federation, cerca de 4,8 milhões de pessoas morreram e 471 milhões de dólares foram gastos devido ao diabetes melito (DM) em 2012. No Brasil, o Ministério da Saúde fez um levantamento do número de internações e óbitos por DM no Sistema Único de Saúde, o qual demonstrou um aumento de aproximadamente 132 mil para mais de 140 mil hospitalizações por ano entre 2008 e 2011. Com relação às mortes por esta patologia, o Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde, registrou um aumento de 52104 para 54542 mortes comparando os anos de 2009 e 2010. Muitos destes óbitos são consequências das complicações crônicas do DM e, entre elas, a NAD presumivelmente ocupa um lugar importante (13, 14).

A NAD é um distúrbio generalizado das fibras autonômicas colinérgicas, adrenérgicas e peptidérgicas que pode se desenvolver no paciente diabético. É caracterizada por uma forma subclínica, detectável apenas por meio de testes, e por uma forma clínica, com a presença de sinais e sintomas. Ela se manifesta de uma forma variada, envolvendo em diferentes graus e em tempos distintos, as várias funções controladas pelo SNA (15).

Embora possa afetar qualquer sistema orgânico, geralmente se inicia pelos sistemas neurovascular cutâneo (microcirculação dos pés) e cardiovascular. Posteriormente, afeta os sistemas gastrointestinal (gastroparesia, obstipação e diarreia) e genitourinário (incontinência urinária, bexiga neurogênica e disfunção erétil) (16).

A NAC é a forma mais estudada de NAD, sendo uma complicação frequente e precoce do diabetes. Ela ocorre quando há lesão das fibras autonômicas

periféricas (simpático e parassimpático) relacionadas ao sistema cardiovascular (SCV), resultando em distúrbios na sua regulação neuro-humoral (16, 17).

Esta neuropatia pode ser subdividida em subclínica ou incipiente, em que existem alterações funcionais e reversíveis, e clínica ou instalada, quando já ocorrem alterações neuronais estruturais. A primeira somente é diagnosticada por meio de testes e pode ocorrer precocemente. Já a segunda forma, como o próprio nome indica, pode ser sintomática e ocorre em estágios mais avançados da doença (18).

Considerando-se a população do Oxford Community Diabetes Study e de dois estudos europeus multicêntricos em pacientes não selecionados, a prevalência da NAC de acordo com testes cardiovasculares anormais é estimada entre 16,8 e 20,9% nos pacientes com DM1, e entre 15,8 e 22,1% naqueles com diabetes melito do tipo 2 (DM2) (19–21).

Embora anormalidades nos testes cardiovasculares e em outros índices da função autonômica estejam presentes no momento do diagnóstico, tanto nos indivíduos com DM1 (7,7%) quanto naqueles com DM2 (5–7,3%), a prevalência de NAC aumenta, principalmente, com a idade e com a duração do diabetes (22–25). No Rochester Diabetic Neuropathy Study, a prevalência de comprometimento cardiovagal foi de 27% na população com DM1 (média de idade de 51 anos e média de duração do diabetes de 24 anos) e de 44% na população com DM2 (média de idade de 64 anos e média de duração do diabetes de 15 anos) (26). Em outro estudo dinamarquês, a prevalência foi de 38% em pacientes diabéticos do tipo 1 com idade entre 40 e 70 anos (27). Em 506 pacientes diabéticos não selecionados insulínodos dependentes com idade entre 12 e 85 anos, a frequência desta neuropatia (diagnosticada por pelo menos dois testes anormais de 4) aumentou de 16,6% em toda a coorte para 24,5% quando considerados apenas diabéticos com idades entre 40 e 49 anos, e para 30,7% naqueles com duração do diabetes de 20 ou mais anos (28). Estudos longitudinais demonstram alguns indícios sobre a taxa de progressão da NAC, sugerindo um aumento absoluto na sua prevalência de cerca de 2 e 6% por ano, em diabéticos dos tipos 1 e 2, respectivamente (22, 29–31).

Esta complicação do diabetes está associada ao definitivo aumento do risco de mortalidade cardiovascular. Em uma metanálise de 12 estudos, totalizando 2615 pacientes diabéticos acompanhados por 1 a 11,5 anos, a média de mortalidade em 5 anos foi de 25% em pacientes diabéticos com NAC e de 4% naqueles sem esta

patologia (32). Em um estudo prospectivo de 10 anos em 391 pacientes com DM1, a combinação de anormalidades da variabilidade da frequência cardíaca e do intervalo QT corrigido (QTc) foi uma forte preditora de mortalidade (*hazard ratio* ajustado de 6,7), independente dos fatores de risco convencionais (33). O intervalo QTc prolongado também foi um preditor independente de mortalidade na população de idosos não diabéticos e diabéticos do Monica/Kora Augsburg Cohort Study (34).

A NAC também está associada com morbidade perioperatória, podendo gerar instabilidade hemodinâmica e reações cardiovasculares anormais, até mesmo em pequenos procedimentos cirúrgicos (35, 36).

Uma associação desta neuropatia com isquemia silenciosa e doença coronariana é bem documentada, embora em um grau menor como previamente sugerido (1, 37, 38). Em uma metanálise de 12 estudos, envolvendo 1468 pacientes diabéticos, a isquemia silenciosa estava presente em 10% das pessoas sem NAC e em 20% daquelas que a desenvolveram, com uma taxa de prevalência de 1,96 (1). No DIAD study, com 1123 diabéticos do tipo 2, observou-se que a resposta da frequência cardíaca (FC) à manobra de Valsalva foi o principal determinante de isquemia miocárdica silenciosa (*odds ratio* de 5,6) (39).

Há evidências de uma associação entre NAC e redução da queda noturna da pressão arterial (PA), que é uma preditora independente de eventos cardiovasculares em alguns estudos longitudinais (40–43). O valor prognóstico da redução da queda noturna da PA parece ser mais evidente quando ocorre o chamado padrão ascendente, ou seja, aquele em que a variação dia-noite da PA é menor do que 0% (44).

Vários mecanismos patogênicos têm sido propostos para explicar o excesso de morbimortalidade associada à NAC, dentre os quais estão a redução da VFC, o desequilíbrio do balanço simpático-vagal com predominância simpática, o prolongamento do intervalo QTc, o prejuízo da sensibilidade barorreflexa, a desnervação simpática cardíaca, a redução da vasodilatação dos vasos coronarianos, a isquemia miocárdica silenciosa, a desregulação da circulação cerebral, a hipotensão postural e a redução da queda noturna da PA (2).



### 2.1.2 Etiologia

A hiperglicemia desempenha um papel chave na ativação de vários precursores bioquímicos relacionados com o metabolismo da célula, o que, em conjunto com um prejuízo da perfusão da inervação, contribui para o desenvolvimento e progressão de neuropatias diabéticas.

Dados experimentais demonstram uma série de vias patogênicas que podem causar impacto na função neuronal autonômica em pacientes diabéticos, como a formação de produtos avançados da glicação (PAG), o aumento da produção de radicais livres advindo do estresse oxidativo, a ativação das vias do poliol e da proteína-quinase C e a ativação de genes envolvidos em lesões neuronais. Além disso, níveis significativamente mais baixos dos receptores solúveis dos PAGs foram relatados em pacientes com NAC avançada (45–47).

Evidências recentes sugerem que o processo inflamatório também desempenha um papel na patogênese das neuropatias diabéticas, algumas mediadas pela ativação do fator nuclear kappa B, que leva a déficits em fibras nervosas periféricas e autonômicas (48–50). Além disso, foi observado uma associação entre marcadores inflamatórios derivados do tecido adiposo e alterações na função do SNA em indivíduos com síndrome metabólica antes do desenvolvimento do DM (51).

O envolvimento de respostas autoimunes na patogênese da NAC também é postulado. Neste contexto, a infiltração de macrófagos e linfócitos dentro de gânglios simpáticos e de outras estruturas nervosas autonômicas foi descrita em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica sintomática grave. Outra evidência observada foi a detecção de anticorpos contra as estruturas nervosas autonômicas em indivíduos diabéticos (52–57).

Apesar da grande quantidade de mecanismos descritos que se relacionam com o desenvolvimento das neuropatias diabéticas, é em geral aceito que o desenvolvimento da NAC é proporcionado por interações complexas entre controle glicêmico, duração da doença, idade, além de várias outras situações clínicas, como PNP, complicações diabéticas microangiopáticas e fatores de risco cardiovasculares (4, 22, 29, 32, 58, 59).

### 2.1.3 Manifestações clínicas

Apesar da grande frequência e do largo espectro de alterações funcionais autonômicas que ocorrem na NAD, as suas formas sintomáticas são relativamente incomuns, com exceção da disfunção erétil e dos sintomas gastrointestinais, que são comumente observados na população, em geral. Embora potencialmente incapacitantes, os sintomas autonômicos são inespecíficos e, como tal, não são indicadores confiáveis da presença de neuropatia autonômica. Desta forma, é necessário complementar a investigação diagnóstica e excluir outras causas não autonômicas que possam levar aos sintomas referidos pelos pacientes (60–63).

Os principais sintomas autonômicos a serem investigados são a hipotensão ortostática, disfunções vesical e erétil, sudorese, alterações gástricas, diarreia e constipação. Em geral, os sintomas de neuropatia autonômica tendem a ser intermitentes, podendo piorar e, raramente, desaparecer (64).

Quando há evidências de PNP, manifestações potenciais de NAD também devem ser consideradas, pois há uma coexistência de ambas em aproximadamente 50% dos pacientes com PNP documentada. Da mesma forma, existe uma correlação positiva entre NAD e outras complicações crônicas diabéticas (retinopatia, nefropatia) (65, 66).

A NAC é considerada como a forma clínica mais importante da NAD. No SCV e em outros sistemas, o diagnóstico antes das manifestações clínicas é possível. Isto é importante porque a isquemia miocárdica progride de forma assintomática (silenciosamente) em 6,4% dos diabéticos jovens e em 26,3% dos diabéticos acima de 65 anos (67).

A hipótese diagnóstica de NAC pode ser aventada quando um ou mais dos seguintes sintomas e doenças estão presentes: tontura, síncope e taquicardia inexplicadas, hipotensão ortostática, avaliação de risco pré-operatório e presença de PNP (68).

O sinal mais precoce da NAC é uma diminuição da VFC. Em estágios avançados desta neuropatia há aumento na FC de repouso (principalmente por lesão do nervo vago) e hipotensão ortostática (em sua maioria, devido à lesão da inervação simpática). Juntas, elas podem levar a uma completa ausência de VFC como resultado da desnervação cardíaca. Nos casos de hipotensão ortostática,

pode ocorrer uma queda da pressão sistólica acompanhada por sintomas como tontura e síncope, entretanto, indícios de uma disfunção da autorregulação do suprimento sanguíneo cerebral podem anteceder esta hipotensão sintomática (69–71).

Os achados clínicos principais observados nos pacientes com NAC estão listados na TABELA 1.

TABELA 1- ACHADOS CLÍNICOS OBSERVADOS NA NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

---

Redução da VFC, taquicardia de repouso.
Alteração do ritmo circadiano da FC e da PA
Infarto do miocárdio silencioso e isquemia miocárdica
Hipotensão ortostática
Intolerância ao exercício
Associação com disfunção ventricular esquerda
Instabilidade perioperatória
Regulação anormal de hormônios que afetam o sistema circulatório
Prolongamento do intervalo QTc

---

Fonte: Adaptado de Halsbeck e colaboradores (2006)

#### 2.1.4 Diagnóstico

Ewing e Clarke, em 1982, propuseram a utilização de cinco testes para avaliar a atividade e a integridade do SNA do coração – teste da respiração profunda, manobra de Valsalva, teste ortostático, teste da hipotensão ortostática e teste da contração isométrica prolongada. Os primeiros três testes são baseados na variação da FC e seriam úteis para explorar a eficácia do sistema nervoso parassimpático, enquanto que os outros dois testes estão relacionados à variação da PA e seriam adequados para avaliar a inervação do sistema nervoso simpático (72).

No teste da respiração profunda ocorre uma variação da FC durante o ciclo respiratório, apresentando um aumento da FC durante a inspiração e uma diminuição da mesma na expiração, em sujeitos normais. Pode-se avaliar a razão

E/I pela divisão do intervalo RR mais longo (E) pelo mais curto (I), obtidos durante os ciclos expiratório e inspiratório, respectivamente. O teste é considerado como uma medida da função parassimpática (72, 73).

A manobra de Valsalva consiste numa expiração forçada com a glote aberta contra uma resistência, levando a um aumento da pressão intratorácica e uma diminuição do retorno venoso (RV) para o coração. Isto predispõe a um decréscimo subsequente da PA, taquicardia reflexa e vasoconstrição periférica. Durante o esforço, a taquicardia é determinada inicialmente pela retirada vagal e depois por ativação simpática. A vasoconstrição periférica reflexa é devido à ativação do sistema nervoso simpático (72-74).

Após a interrupção do esforço expiratório, a pressão intratorácica diminui, o RV aumenta abruptamente com subsequente elevação da PA, ativação do barorreceptor e bradicardia. A razão de Valsalva pode ser determinada pela divisão do intervalo RR mais longo (bradicardia máxima após o esforço expiratório) pelo mais curto (taquicardia máxima durante o esforço expiratório) (72-74).

No teste ortostático, a FC aumenta inicialmente após se levantar para manter um débito cardíaco adequado e depois diminui, em sujeitos normais. O maior aumento na FC geralmente ocorre entre os 10º e 20º batimentos cardíacos após se levantar, enquanto que a FC geralmente retorna para valores mais baixos entre os 25º e 35º batimentos cardíacos. Este teste possibilita o cálculo do índice 30:15, determinado pela divisão do intervalo RR mais longo (bradicardia máxima por volta do 30º batimento) pelo mais curto (taquicardia máxima por volta do 15º batimento) (72, 73, 75).

A aceleração da FC inicial após se levantar é um reflexo da retirada vagal, enquanto que a aceleração subsequente é barorreflexo-mediada tanto por inibição vagal quanto por estimulação simpática. A desaceleração da FC que se segue é uma expressão da recuperação vagal barorreflexo-mediada. O teste é considerado como uma medida da função parassimpática (72, 73).

No teste da hipotensão ortostática, a PA é mensurada com um esfigmomanômetro na posição supina e, após, na posição ortostática. A manutenção da PA durante a posição ortostática é mediada por uma ativação do sistema nervoso simpático, que aumenta o débito cardíaco e, sobretudo, a resistência vascular periférica. O teste é considerado um indicador da função simpática (72, 73).

No teste da contração isométrica prolongada, a PA é mensurada três vezes na posição sentada e, posteriormente, solicita-se que o sujeito aperte um dinamômetro com a máxima força possível. Após este esforço inicial, o mesmo é orientado a apertar o dinamômetro por 5 minutos mantendo uma pressão de aproximadamente um terço da pressão máxima avaliada previamente. Neste teste, pode-se avaliar a diferença entre a PA diastólica máxima observada durante o esforço e a média da PA diastólica durante o repouso, que em sujeitos normais é maior do que 15 mmHg (72, 73).

No entanto, a mensuração da elevação PA diastólica durante o teste da contração isométrica prolongada, como parte de uma bateria de testes descrita por Ewing e Clarke, já não pode ser recomendada para o diagnóstico de NAC devido a sua limitada sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade, conforme relatado por Ziegler e colaboradores em 1992 (76).

O diagnóstico de NAC baseado em testes cardiovasculares é capaz de investigar a atividade do SNA do coração, mas uma anormalidade em qualquer ponto do arco reflexo do SNA cardiovascular pode alterar a função de órgãos-alvo. Além disto, pode ser influenciada por vários fatores, tais como alimentação, obesidade, consumo de café, fumo, álcool, exercício físico, stress, febre, hipo ou hiperglicemia e medicações, tais como a aspirina, os anti-histamínicos, os sprays nasais, os  $\beta$ -bloqueadores e os agentes antiarrítmicos (7, 73, 77).

Todos os testes baseados na variação da FC têm alta sensibilidade e especificidade (80-90%) para o diagnóstico de NAC, enquanto que o teste de hipotensão ortostática tem uma baixa sensibilidade e elevada especificidade (31 e 98%, respectivamente) (78, 79).

Estudos de reprodutibilidade disponíveis na literatura mostram coeficientes de variação em sujeitos normais de 6–8,9% para a razão E/I, 8–15,4% para a razão de Valsalva e 5,3–9% para o índice 30:15 (80, 81). No Brasil, no estudo multicêntrico publicado em 2013, feito com 67 voluntários saudáveis, os coeficientes de variação foram maiores para estes testes, mas ainda com uma boa reprodutibilidade. Os coeficientes de variação foram de 11%, 18,6% e 14,1% para a razão E/I, razão de Valsalva e índice 30:15, respectivamente (82).

Em diabéticos, os coeficientes de variação encontrados na literatura são de 5,3, 6,8 e 22,8% para a razão E/I (78, 83, 84), 10,3, 10,5 e 25,1% para a razão de Valsalva (78, 81, 85) e de 11,4% para o índice 30:15 (84).

Um único teste não é suficiente para a avaliação da função autonômica de forma global. Embora os três testes baseados na FC explorem principalmente a função parassimpática, as vias nervosas e mecanismos reflexos envolvidos não são idênticos, havendo alguma participação da atividade barorreflexa simpática no teste ortostático e na manobra de Valsalva (86–88).

Não há uma clara evidência de que um teste que avalia a variação da FC possa substituir os outros dois, ou que tenha uma superioridade diagnóstica evidente que possa ser utilizado de forma isolada. O diagnóstico de NAC baseado em vários testes reduz a probabilidade de falso-positivos, já que “valores anormais” podem ser também encontrados em sujeitos normais (86–88).

A utilização de uma bateria de testes também permite quantificar a gravidade e a progressão da NAC. Os testes que avaliam variação da FC são comprometidos mais precocemente do que aqueles que avaliam alterações da PA e os sintomas clínicos de disfunção simpática são tardios (1, 89).

É bem estabelecido que o teste da hipotensão ortostática está longe de ser muito sensível, sendo que um resultado alterado é menos comumente visto do que nos demais testes cardiovasculares, com uma prevalência de 5,9-13% de acordo com o critério de 30 mmHg e, em geral, ocorre depois de qualquer anormalidade observada em testes cardiovasculares que avaliam variação da FC (21, 26, 79, 90, 91).

De acordo com as recomendações do Consenso da Conferência de Santo Antônio de 1988, dois ou mais resultados anormais dos critérios diagnósticos convencionais (TABELA 2) são suficientes para o diagnóstico da NAC (92).

TABELA 2 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS CONVENCIONAIS E AVANÇADOS PARA INVESTIGAÇÃO DA NAC

CRITÉRIOS CONVENCIONAIS	CRITÉRIOS AVANÇADOS
	Variabilidade da FC em repouso <ul style="list-style-type: none"> <li>Análise espectral (FMB, FB e FA)</li> </ul>
Teste da respiração profunda (razão E/I)	Teste da respiração profunda (razão E/I)
Manobra de Valsalva (razão de Valsalva)	Manobra de Valsalva (razão de Valsalva)
Teste ortostático (índice 30:15)	Teste ortostático (índice 30:15)
Hipotensão ortostática	Hipotensão ortostática

Notas: FC = frequência cardíaca; FMB=componente de frequências muito baixas; FB=componente de frequências baixas; FA= componente de frequências altas; Razão E/I = razão expiração/inspiração.

Fonte: Adaptado de Halsbeck e colaboradores (2006)

No entanto, nos últimos anos, tornou-se factível a detecção mais precoce da disfunção autonômica, graças ao estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) por análise espectral, conforme sugerido pelo Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology em 1996 (93).

Essa tecnologia utiliza um algoritmo matemático para transformar um sinal biológico complexo, como é o caso da VFC (resultado do balanço simpático e vagal no nó sinusal), em seus componentes causadores, apresentando-os segundo a frequência com que alteram a FC (93–95). O resultado (amplitude do espectro) é apresentado em um diagrama de amplitude (eixo Y) versus frequência (eixo X) (FIGURA 1).

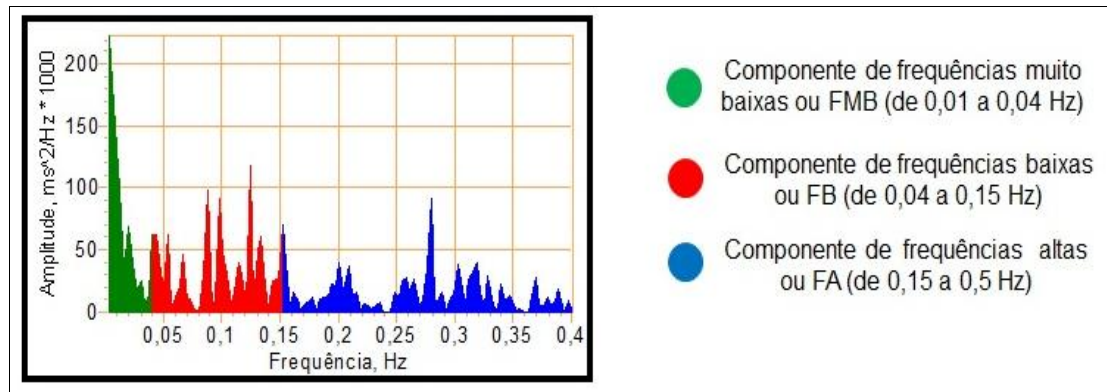


FIGURA 1 – AMPLITUDE TOTAL DO ESPECTRO E SUAS TRÊS BANDAS FUNDAMENTAIS

Nota: Diagrama de amplitude (eixo Y) versus frequência (eixo X) obtido da análise espectral de um voluntário masculino de 25 anos.

Fonte: O autor (2013)

Pode-se observar que a amplitude do espectro reflete não apenas a magnitude da VFC (eixo Y), mas também as oscilações em diferentes frequências, isto é, o número de flutuações da FC por segundo (eixo X). Isso permite distinguir melhor o impacto relativo da modulação simpática e vagal sobre a VFC.

A amplitude total do espectro (poder total ou PT) da VFC consiste de três faixas ou bandas fundamentais, conforme representadas em cores distintas na FIGURA 1:

- 1) componente de frequências muito baixas (FMB) – de 0,01 a 0,04 Hz, que está relacionado com as flutuações do tônus vasomotor ligadas à termorregulação e sudorese (controle simpático);
- 2) componente de frequências baixas (FB) – de 0,04 a 0,15 Hz, associado ao reflexo barorreceptor (controle simpático com modulação vagal);
- 3) componente de frequências altas (FA) – de 0,15 a 0,5 Hz, que está relacionado com a arritmia sinusal (controle parassimpático).

Em pacientes diabéticos com disfunção predominantemente vagal (mais precoce), a amplitude de FA está reduzida ou ausente, ao passo que na presença de disfunção predominantemente simpática (mais tardia) as amplitudes de FB e FMB estão reduzidas. Os casos mais avançados são caracterizados por ausência de todas as bandas (14).

Diferentemente dos testes cardiovasculares, este método tem a vantagem de não necessitar da cooperação ativa do paciente (é realizado em repouso), além



de ter alta sensibilidade (99%) e especificidade (100%), porém requer equipamento computadorizado e software matemático acoplado (16, 93–97).

Em 2006, Halsbeck e colaboradores incluíram as três bandas da análise espectral como critérios diagnósticos da NAC com o objetivo de diagnosticá-la precocemente (vide critérios diagnósticos avançados da TABELA 2) (68). O diagnóstico de NAC instalada é realizado quando pelo menos três dos sete critérios estão alterados com uma especificidade de 100%. Já quando apenas dois testes são anormais, faz-se o diagnóstico de NAC incipiente com uma especificidade de 98% (65, 68).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos primários**

3.1.1 Avaliar a prevalência de NAC em pacientes com DM1 do Ambulatório de Diabetes do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) utilizando os critérios diagnósticos avançados de NAC;

3.1.2 Verificar a associação de NAC com as outras complicações crônicas do DM e com outros dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes;

#### **3.2 Objetivos secundários**

3.2.1 Determinar valores das variáveis da análise espectral e dos testes autonômicos cardiovasculares nos indivíduos controle e nos diabéticos do tipo 1;

3.2.2 Comparar os valores obtidos nos testes dos indivíduos diabéticos com os sujeitos controle.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

Estudo transversal, em que pacientes com DM1 de ambos os sexos, atendidos no Ambulatório de Diabetes do HC-UFPR, foram recrutados aleatoriamente e submetidos à avaliação de NAC no período de setembro de 2011 a fevereiro de 2013.

Os critérios de exclusão foram: insuficiência cardíaca congestiva, uso de medicamentos que poderiam interferir na FC ( $\alpha$  e  $\beta$  bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, antiarrítmicos, descongestionantes nasais, antigripais, antidepressivos, ácido  $\alpha$  lipóico,  $\beta$ 2 agonistas), presença de arritmia cardíaca (taqui ou bradiarritmias e bloqueio atrioventriculares de 2º ou 3º graus), insuficiência renal crônica, hepatopatias graves, neuropatias secundárias à deficiência de vitamina B12, hipotireoidismo, alcoolismo, insuficiência renal crônica, hanseníase e infecção por HIV, além de glicemia capilar menor do que 70 mg/dL ou maior do que 250 mg/dL imediatamente antes da realização dos testes.

Foram coletados dados demográficos dos pacientes e dados clínicos e laboratoriais dos prontuários dos mesmos, inclusive em relação ao controle do diabetes (HbA1C) e às complicações microvasculares (presença de retinopatia e de nefropatia diabéticas).

Todos os participantes tiveram os seguintes dados antropométricos registrados: peso corporal (kg), altura (m), índice de massa corpórea (IMC). O IMC foi calculado pela razão entre o peso e o quadrado da altura ( $\text{kg/m}^2$ ) (98).

A avaliação de PNP foi realizada no mesmo dia em que foi investigada a NAC. Os critérios utilizados para avaliação da PNP foram baseados nos escores de sintomas e de comprometimento neuropáticos, conforme proposto por Young e colaboradores (99, 100), acompanhados do uso do monofilamento de 10 g (monofilamento do 5.07 de Semmes-Weinstein), em que foi considerado perda de sensibilidade protetora plantar diante de 2 de 3 respostas incorretas (101) (ANEXO 1).

A retinopatia foi avaliada numa outra visita pelo departamento de oftalmologia do hospital utilizando biomicroscopia bilateral e oftalmoscopia indireta com os olhos em midríase.

A nefropatia foi investigada através do exame de microalbuminúria em amostra isolada, sendo que o diagnóstico da mesma foi feito quando foram documentados ao menos 2 de 3 testes alterados ( $\geq 30 \mu\text{g}/\text{mg}$  de creatinina) dentro de um período de 3 a 6 meses (102).

Os testes autonômicos para pesquisa de NAC foram realizados entre 8h e 12h, em jejum ou, no mínimo, após 2h de uma refeição leve, nos pacientes previamente agendados para consulta de rotina no Ambulatório de Diabetes do HC-UFPR. Os pacientes foram instruídos a evitar o tabagismo e o consumo de bebida alcoólica e cafeína nas oito horas que antecediam o exame, além de não realizar exercício físico vigoroso por 24 h antes da avaliação. Foram reagendados para outra data aqueles que relataram febre aferida ( $T_{ax} \geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ) nos últimos 2 dias, estresse emocional no dia anterior, hipoglicemia nas últimas 8 horas e aqueles que apresentavam glicemia capilar menor do que 70 mg/dL ou maior do que 250 mg/dL imediatamente antes da realização dos testes autonômicos.

Para a avaliação da NAC, os pacientes foram posicionados na posição supina em uma maca com a cabeceira elevada a  $30^{\circ}$  e foram colocados 4 eletrodos descartáveis (2 no tórax e 2 no abdômen) e 1 esfigmomanômetro automático no braço direito (marca OMRON, modelo HEM-742INT). Os cabos dos eletrodos foram conectados ao computador e, após 10 minutos de repouso na posição supina, um eletrocardiograma (ECG) de 5 minutos em respiração espontânea foi registrado por um software denominado “VNS-Rhythm / Software Poly-Spectrum analysis” instalado no computador. Este traçado de ECG foi controlado pelo operador, a fim de manter o controle da respiração em 15 incursões respiratórias/min e os sujeitos foram instruídos a não falar durante o teste e a evitar respirações irregulares ou profundas.

Após cada traçado eletrocardiográfico ser avaliado pelo operador, onde foram retirados os artefatos e desconsiderados os batimentos cardíacos ectópicos, o ECG foi então analisado por um algoritmo matemático e expresso num diagrama de amplitude (flutuações da FC por segundo) versus frequência (hertz) (FIGURA 1). De 150 intervalos RR que estavam livres de artefatos, o software calculou a FC média em batimentos por minuto (bpm), o poder total do espectro (PT) e suas três bandas (FMB, FB e FA) em unidades absolutas ( $\text{ms}^2$ ) e a relação FB/FA para medir o “balanço simpático-vagal”.

Em seguida, foram realizados 4 testes autonômicos cardiovasculares: teste da respiração profunda, manobra de Valsalva, teste ortostático e teste da hipotensão

ortostática. Após cada teste, um período de repouso de um minuto foi programado para evitar influências dos testes anteriores.

O teste da respiração profunda foi realizado 3 vezes. Os sujeitos foram instruídos a iniciar o teste com uma inspiração lenta e profunda até atingir a máxima capacidade pulmonar total, seguida de uma expiração forçada até o volume residual. O tempo necessário para alternar o ciclo respiratório foi sinalizado diretamente pelo operador, sendo que ambos os ciclos de inspiração e expiração deveriam durar 5 segundos cada. A razão E/I foi determinada através da divisão do intervalo RR mais longo (E) pelo mais curto (I), obtidos durante os ciclos expiratório e inspiratório, respectivamente, e a maior razão E:I foi considerada (73).

A manobra de Valsalva foi realizada duas vezes e os sujeitos foram orientados a soprar com a glote aberta num bocal conectado num manômetro, sendo que deveriam manter um esforço expiratório constante equivalente a uma pressão intra-oral de 40 mmHg durante 15 segundos. Por volta do 14º segundo, ocorre uma taquicardia máxima fisiológica. Após esse período, o esforço expiratório foi subitamente cessado e os sujeitos deveriam respirar regularmente e permanecer em silêncio e sem se mover até o final do teste. Neste segundo momento, após o esforço expiratório, ocorre uma bradicardia máxima fisiológica. A razão de Valsalva foi determinada pela divisão do intervalo RR mais longo (bradicardia máxima) pelo mais curto (taquicardia máxima) e o maior valor dos dois testes foi considerado (14, 103).

Em relação ao teste ortostático, os sujeitos foram orientados a se levantar rapidamente e a permanecerem relaxados com os braços estendidos ao lado do corpo sem falar e se movimentar até o final do teste, o qual teve duração de 180 segundos. Com este teste, espera-se que ocorra uma taquicardia máxima em torno do 15º batimento e uma bradicardia máxima em torno do 30º batimento. Calcula-se, desta maneira, o índice 30:15, determinado pela divisão do intervalo RR mais longo (bradicardia máxima por volta do 30º batimento) pelo mais curto (taquicardia máxima por volta do 15º batimento). Durante o teste ortostático também foi aferida a PA imediatamente antes de se levantar e com 1 minuto e 3 minutos após o ortostatismo (14, 73). A queda na pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 20 mmHg foi considerada anormal.

Foram considerados sete parâmetros para o diagnóstico de NAC, sendo as três bandas da análise espectral e os quatro testes autonômicos cardiovasculares

descritos acima, conforme proposto por Halsbeck e colaboradores (vide critérios diagnósticos avançados da TABELA 2). A presença de dois e três ou mais testes autonômicos alterados determinaram o diagnóstico de NAC incipiente e instalada, respectivamente.

Para definir o declínio normal decorrente da idade em relação à VFC e aos testes cardiovasculares (teste da respiração profunda, manobra de Valsalva e teste ortostático), bem como para determinar os limites inferiores da normalidade dos parâmetros relatados acima, foram realizados os testes em 56 voluntários saudáveis (estudantes da área da saúde e funcionários do hospital) recrutados aleatoriamente. A avaliação do estado de saúde destes voluntários foi baseada na história clínica atual e pregressa e no exame físico geral e neurológico. Nenhum dos sujeitos selecionados estava em uso de medicamentos, com exceção do uso de anticoncepcionais, relatado por todos os sujeitos do sexo feminino. Todos os voluntários seguiram as mesmas recomendações solicitadas aos pacientes com DM1.

As três bandas da análise espectral (FMB, FB e FA) foram avaliadas previamente no grupo controle deste estudo e comparadas com os valores obtidos por Agelink e colaboradores em uma população alemã (11), tanto para o gênero feminino quanto para o masculino. As médias e os desvios padrão das variáveis da análise espectral do grupo controle foram comparáveis aos do estudo alemão de referência (ANEXO 2 – TABELA B). Desta maneira, foi optado por utilizar os valores de referência destas variáveis daquela população (ANEXO 2 – TABELAS D e E), devido ao fato do número amostral do grupo controle deste estudo ser consideravelmente menor do que do estudo de referência (ANEXO 2 – TABELA A), considerando a faixa etária compreendida entre 15 e 45 anos.

Em relação aos testes autonômicos cardiovasculares, foram calculados os valores de referência dos controles subdivididos em três faixas etárias (15-25 anos, 26-35 anos e 36-45 anos), sem separá-los conforme o gênero (ANEXO 2 – TABELA C), pois esta variável não influencia nos resultados, conforme previamente descrito por Ewing e colaboradores (90).

Um resultado foi considerado anormal quando a variável avaliada estava abaixo do percentil 2,5 do grupo controle, tanto para as variáveis da análise espectral como dos testes autonômicos cardiovasculares.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os participantes após os procedimentos envolvidos terem sido detalhadamente explicados.

#### 4.1 Análise Estatística

Os dados foram apresentados em médias e desvios padrão ou em números absolutos e percentagens para as variáveis numéricas e categóricas, respectivamente. Para melhor comparação entre controles e pacientes, estes foram divididos em três subgrupos: diabéticos tipo 1 sem NAC, com NAC incipiente e com NAC instalada. Todos os 4 grupos (o grupo controle e os 3 subgrupos de diabéticos do tipo 1) foram comparados entre si para as variáveis idade, sexo e IMC. Para as demais variáveis, somente os 3 subgrupos de diabéticos do tipo 1 foram comparados entre si, já que os controles eram hígidos. A comparação entre variáveis numéricas não gaussianas foi realizada com o teste de Mann-Whitney e as gaussianas com o teste “t” de Student. O teste Z e o teste Exato de Fisher foram utilizados para comparação entre variáveis categóricas. As variáveis foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

Foram recrutados 142 sujeitos no presente estudo e, destes, foram avaliados 80 pacientes com DM1 (56,25% do sexo feminino, média de idade de  $26,8 \pm 8,63$  anos) e 56 controles (66,07% do sexo feminino, média de idade de  $27,59 \pm 7,32$  anos). Seis indivíduos com DM1 foram excluídos da avaliação por apresentarem idade maior do que 45 anos, impossibilitando a comparação com os controles, os quais apresentavam idade entre 15 e 45 anos. O IMC dos pacientes com DM1 variou de 18,7 a  $32,9 \text{ kg/m}^2$  (média de  $23,84 \pm 2,91 \text{ kg/m}^2$ ) e dos controles de 16,9 a  $33,1 \text{ kg/m}^2$  (média de  $22,76 \pm 3,10 \text{ kg/m}^2$ ), sendo que apenas um controle apresentou IMC abaixo de  $18 \text{ kg/m}^2$ . O sobrepeso e a obesidade estavam presentes em 20% e 3,7% dos diabéticos e em 17,9% e 1,8% dos controles, respectivamente. A TABELA 3 demonstra as características demográficas e antropométricas dos sujeitos controle e indivíduos com DM1, sendo que não foi observado diferença significativa entre os grupos.

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E ANTROPOMÉTRICAS DOS SUJEITOS CONTROLE E INDIVÍDUOS COM DM1

Variáveis	Controles (n: 56)	Indivíduos com DM1 (n: 80)
Idade (anos)	$27,59 (\pm 7,32)$	$26,8 (\pm 8,63)$
Sexo Feminino (n)	37 (66,07%)	45 (56,25%)
IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	$22,76 (\pm 3,10)$	$23,84 (\pm 2,91)$

Notas: DM1 = diabetes melito do tipo 1; IMC = índice de massa corpórea.

Dados foram expressos em médias e desvios padrão ou em números absolutos e percentagens.

Fonte: O autor (2013)

Em relação às comorbidades dos pacientes com DM1, 12,5% ( $n = 10/80$ ) apresentavam HAS e 17,5% ( $n = 14/80$ ) hipotireoidismo primário. Outras comorbidades observadas foram: transtorno de ansiedade ( $n = 2$ ), doença celíaca ( $n = 1$ ), alopecia areata ( $n = 1$ ), dermatite herpetiforme ( $n = 1$ ) e rinite alérgica ( $n = 1$ ).



O tempo de diagnóstico variou de 1 a 38 anos (média de  $13,42 \pm 8,24$  anos) e a média da HbA1c foi de 8,88% ( $\pm 2,07\%$ ), sendo que 40% ( $n = 32/80$ ) dos pacientes apresentaram HbA1C maior que 9,1%.

Entre as complicações crônicas do diabetes, a nefropatia, a retinopatia e a PNP estavam presentes em 28,75% ( $n = 23/80$ ), 16,25% ( $n = 13/80$ ) e 11,25% ( $n = 9/80$ ) dos sujeitos, respectivamente. A PNP foi diagnosticada em 8 diabéticos através dos escores de sinais e sintomas e em 1 paciente pelo teste do monofilamento de 10g.

Utilizando os critérios convencionais para o diagnóstico da NAC (ao menos 2 dos 4 testes cardiovasculares alterados), a mesma foi documentada em 21,25% ( $n = 17/80$ ) dos pacientes. Já quando foram utilizados os critérios avançados, a prevalência foi de 26,25% ( $n = 21/80$ ), sendo a NAC incipiente mais frequente (FIGURA 2).

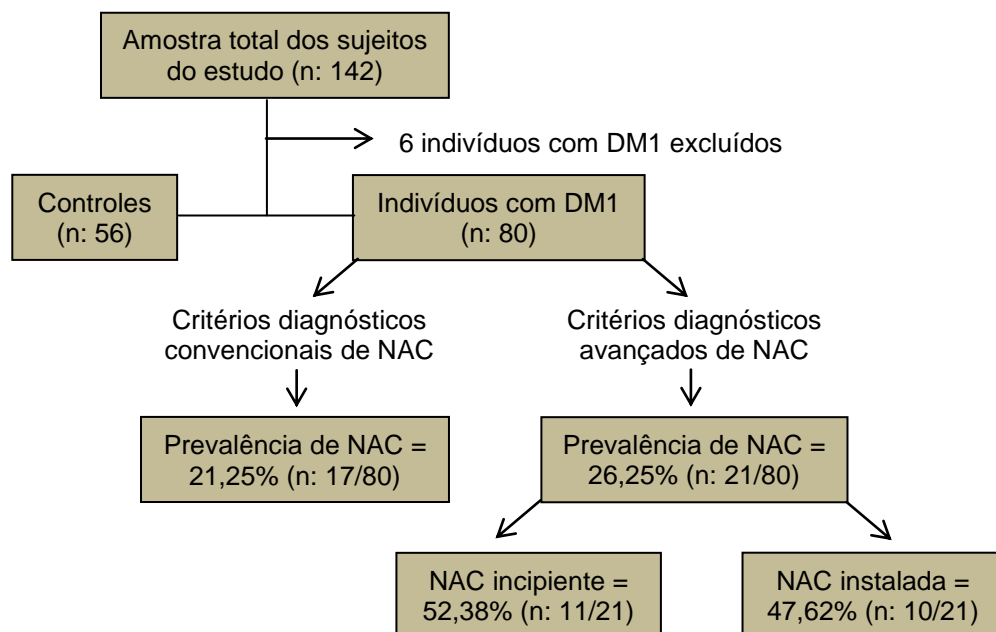


FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS SUJEITOS DO ESTUDO E PREVALÊNCIA DE NAC ATRAVÉS DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS CONVENCIONAIS E AVANÇADOS

Notas: DM1 = diabetes melito do tipo 1; NAC = neuropatia autonômica cardiovascular.

Fonte: O autor (2013)

A inclusão das três bandas da análise espectral nos critérios avançados possibilitou o diagnóstico de NAC em mais 4 pacientes em relação aos critérios

convencionais, dentre estes 1 com NAC instalada e 3 com NAC incipiente. No entanto, ao aplicar o teste Z para comparar a frequência de diagnósticos utilizando os critérios avançados e convencionais, não houve evidência significativa ( $p < 0,05$ ) de que aquele método seja superior a este para o diagnóstico de NAC.

Nenhum dos sujeitos controle foi identificado como portador de NAC de acordo com os critérios convencionais e apenas um controle preencheu critérios para diagnóstico de NAC incipiente de acordo com os critérios diagnósticos avançados (apresentou FA e FB alterados).

A TABELA 4 demonstra a frequência dos testes alterados em pacientes diagnosticados com NAC incipiente e instalada, conforme os critérios avançados para a investigação desta neuropatia.

TABELA 4 – PARÂMETROS UTILIZADOS PARA A INVESTIGAÇÃO DE NAC E A FREQUÊNCIA DOS TESTES ALTERADOS EM PACIENTES COM NAC INCIPIENTE E INSTALADA

Variáveis	Pacientes com NAC incipiente (n: 11)	Pacientes com NAC instalada (n: 10)
FMB	0	4 (40%)
FB	2 (18,18%)	7 (70%)
FA	2 (18,18%)	9 (90%)
Razão E/I	7 (63,64%)	9 (90%)
Razão de Valsalva	1 (9,09%)	5 (50%)
Índice 30:15	8 (72,73%)	9 (90%)
Hipotensão postural	2 (18,18%)	3 (30%)

Notas: NAC = neuropatia autonômica cardiovascular; FMB = componente de frequências muito baixas; FB = componente de frequências baixas; FA = componente de frequências altas; Razão E/I = razão expiração/inspiração.

Dados foram expressos em números absolutos e percentagens.

Fonte: O autor (2013)

Os valores dos componentes da análise espectral e dos testes cardiovasculares dos sujeitos participantes do estudo estão demonstrados na TABELA 5, onde cada subgrupo de diabéticos foi comparado individualmente com o grupo controle.

TABELA 5 – VALORES DOS COMPONENTES DA ANÁLISE ESPECTRAL E DOS TESTES CARDIOVASCULARES DOS SUJEITOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Variáveis	Controles (n: 56)	Pacientes sem NAC (n: 59)	Pacientes com NAC incipiente (n: 11)	Pacientes com NAC instalada (n: 10)
FC média (bpm)	69,41 ( $\pm$ 9,69)	71, 78 ( $\pm$ 11,04)	80,82 ( $\pm$ 11,70) *	90,40 ( $\pm$ 10,59) *
PT (msec <sup>2</sup> )	3756 ( $\pm$ 2768)	4739 ( $\pm$ 4443)	2413 ( $\pm$ 1663)	642 ( $\pm$ 524) *
FMB (msec <sup>2</sup> )	1064 ( $\pm$ 536)	1888 ( $\pm$ 1730) *	1383 ( $\pm$ 1068)	394 ( $\pm$ 336) *
FB (msec <sup>2</sup> )	1190 ( $\pm$ 1370)	1386 ( $\pm$ 1319)	626 ( $\pm$ 418) *	177 ( $\pm$ 157) *
FA (msec <sup>2</sup> )	1501 ( $\pm$ 1678)	1466 ( $\pm$ 1898)	404 ( $\pm$ 319) *	71 ( $\pm$ 88) *
Relação FB/FA	1,36 ( $\pm$ 1,15)	1,92 ( $\pm$ 1,90)	2,18 ( $\pm$ 1,42)	3,98 ( $\pm$ 1,99) *
Razão E/I	1,57 ( $\pm$ 0,32)	1,48 ( $\pm$ 0,28) *	1,28 ( $\pm$ 0,24) *	1,11 ( $\pm$ 0,05) *
Razão Valsalva	2,12 ( $\pm$ 0,45)	1,81 ( $\pm$ 0,35) *	1,74 ( $\pm$ 0,32) *	1,43 ( $\pm$ 0,34) *
Índice 30:15	1,51 ( $\pm$ 0,20)	1,43 ( $\pm$ 0,25)	1,19 ( $\pm$ 0,21) *	1,10 ( $\pm$ 0,07) *
Queda da PA sistólica (mmHg)	6,36 ( $\pm$ 6,89)	8,85 ( $\pm$ 9,38)	9,91 ( $\pm$ 7,46)	16,30 ( $\pm$ 18,29)

Notas: NAC = neuropatia autonômica cardiovascular; FC = frequência cardíaca; PT = poder total; FMB = componente de frequências muito baixas; FB = componente de frequências baixas; FA = componente de frequências altas; Razão E/I = razão expiração/inspiração.

Dados foram expressos em médias e desvios padrão. \*p < 0,05 para pacientes versus controles.

Fonte: O autor (2013)

A TABELA 5 demonstra uma redução das médias da amplitude total do espectro da análise espectral (PT) e de suas 3 bandas (FA, FB e FMB), conforme a progressão da NAC, fato simultaneamente observado nos testes cardiovasculares que avaliam a variação da FC. Isto pode ser visualizado ao analisar a queda dos valores das razões E/I e de Valsalva e do índice 30/15, que são variáveis avaliadas nos testes da respiração profunda, de Valsalva e ortostático, respectivamente.

De forma concomitante, observa-se um aumento da FC e da relação FB/FA, à medida que ocorre a evolução da NAC.

A queda da PA sistólica foi a única variável que não apresentou diferença estatística em relação ao grupo controle.

Comparando-se as variáveis clínicas e demográficas entre pacientes sem NAC e com NAC, observa-se significativa associação da nefropatia e da HBA1C com a NAC incipiente (TABELA 6). Não foi detectada esta associação no subgrupo com NAC instalada em relação aos pacientes sem NAC.

A NAC não se associou com idade, sexo, IMC, tempo de diagnóstico de DM1, glicemia capilar no dia do exame da NAC, colesterol total e frações, creatinina sérica, HAS, hipotireoidismo, retinopatia e PNP.

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES COM DM1 E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À NAC

Variáveis	DM1 sem NAC (n: 56)	DM1 com NAC incipiente (n: 11)	DM1 com NAC instalada (n: 10)
Idade (anos)	26,80 (± 8,94)	24,82 (± 6,43)	29 (± 9,09)
Sexo Feminino (n)	32 (54,24%)	6 (54,55%)	7 (70%)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,68 (± 3,11)	24,24 (± 2,49)	24,34 (± 2,12)
HbA1C (%)	8,61 (± 2,09)	9,52 (± 1,25)**	9,74 (± 2,34)
Tempo de diagnóstico (anos)	13,32 (± 8,30)	10,45 (± 4,99)	17,30 (± 10,85)
Glicemia capilar (mg/dL)	155,07 (± 52,51)	177,20 (± 57,80)	132,40 (± 47)
Colesterol total (mg/dL)	168,83 (± 31,39)	171,70 (± 39,40)	180 (± 40,60)
HDL (mg/dL)	49,07 (± 11,93)	49 (± 11,18)	45,20 (± 14,10)
Colesterol não-HDL (mg/dL)	119,76 (± 28,18)	122,70 (± 40,60)	134,80 (± 41,10)
Creatinina sérica (mg/dL)	0,80 (± 0,16)	0,73 (± 0,10)	0,83 (± 0,18)
HAS	7 (11,86%)	0	3 (30%)
Hipotireoidismo	11 (18,64%)	3 (27,27%)	0
Retinopatia	8 (13,56%)	2 (18,18%)	3 (30%)
Nefropatia	12 (20,34%)	7 (63,64%)****	4 (40%)
Polineuropatia	5 (8,47%)	2 (18,18%)	2 (20%)

Notas: DM1 = diabetes melito do tipo 1; NAC = neuropatia autonômica cardiovascular; IMC = índice de massa corpórea; HbA1C = hemoglobina glicada; HDL = lipoproteínas de alta densidade; HAS = hipertensão arterial sistêmica.

Dados foram expressos em médias e desvios padrão ou em números absolutos e percentagens. \*\*p < 0,05 para diabéticos com NAC incipiente versus diabéticos sem NAC; \*\*\*\*p < 0,01 para diabéticos com NAC incipiente versus diabéticos sem NAC.

Fonte: O autor (2013)

## 6 DISCUSSÃO

A NAC ocupa uma posição singular entre as complicações crônicas do DM devido a sua grande prevalência e as suas diversas manifestações clínicas, as quais estão relacionadas com o aumento da morbimortalidade cardiovascular. Na ausência de um tratamento efetivo e específico, todos os esforços nas últimas décadas estão sendo direcionados para uma definição da NAC com uma maior acurácia, bem como no desenvolvimento e padronização de métodos diagnósticos com maior confiabilidade para obter um controle mais precoce e rígido dos fatores relacionados ao seu desenvolvimento, prevenindo, assim, a sua progressão ou até mesmo proporcionando a sua reversão (1, 8, 15, 32, 33).

A metodologia utilizada para o diagnóstico da NAC varia muito entre os estudos. Existem diferenças não apenas em relação aos tipos de testes utilizados para avaliar a função do SNA (testes cardiovasculares convencionais ou análise computadorizada da VFC), mas também referente aos critérios diagnósticos mínimos para a NAC, valores de referência, sujeitos da amostra e duração da análise da VFC (avaliação de curto prazo de 5 min ou avaliação a longo prazo de 24 h). Outros fatores como a posição do corpo do sujeito (sentado, deitado ou em pé), o controle da respiração (respiração livre versus respiração controlada), a seleção de índices de VFC (variáveis de domínio de tempo ou de domínio de frequência) e a metodologia de análise estatística utilizada também variam (82, 104).

A prevalência de NAC em DM1 descrita na literatura varia conforme a faixa etária, duração do diabetes e os métodos diagnósticos utilizados, dificultando a comparação das populações estudadas. No presente estudo, a prevalência desta neuropatia numa população de diabéticos do tipo 1 com idade entre 15 e 45 anos, adotando os critérios diagnósticos avançados, foi ligeiramente maior do que com os convencionais (26,25% versus 21,25%), não demonstrando superioridade daquele método para detecção da NAC.

Os critérios diagnósticos convencionais foram os principais parâmetros responsáveis para a detecção desta complicação do diabetes, principalmente os testes ortostático e da respiração profunda. No entanto, as bandas da análise espectral, em especial a FA e a FB, trouxeram maior sensibilidade diagnóstica para a identificação da NAC incipiente. Isto foi proporcionado sem aumentar de forma

significativa o número de falso-positivos, já que no grupo controle apenas um voluntário preencheu critérios diagnósticos de NAC incipiente.

Desta maneira, é justificável a utilização dos critérios diagnósticos avançados para uma maior detecção desta neuropatia em seu estágio inicial, pois é nesta fase da doença que o paciente pode ter o melhor benefício do tratamento otimizado dos fatores predisponentes da NAC. Neste contexto, Burger e colaboradores observaram uma melhora nos parâmetros da VFC um ano após uma terapia intensiva entre 10 pacientes com NAC incipiente, mas não entre os 13 pacientes com NAC instalada, sugerindo que a NAC incipiente é passível de melhora com um controle glicêmico otimizado (105).

A NAC foi identificada como a segunda complicação crônica do diabetes mais frequente no presente estudo, perdendo apenas para a nefropatia (26,75% versus 28,75%). No entanto, a prevalência de NAC pode estar subestimada, pois os testes utilizados para sua avaliação foram considerados anormais quando estavam abaixo do percentil 2,5 do grupo controle e, além disso, foram considerados dois ou mais testes anormais para fazer o seu diagnóstico, fatores que contribuíram para aumentar a especificidade deste método diagnóstico e que, possivelmente, diminuíram a sua sensibilidade.

A nefropatia e a HBA1C se associaram de forma significativa com a NAC incipiente, o que já foi relatado anteriormente na literatura (4, 106, 107). Não foram observadas estas mesmas associações com o subgrupo de NAC instalada. No entanto, a prevalência de nefropatia foi duas vezes maior nos indivíduos com NAC instalada em relação aos que não desenvolveram esta patologia (40% versus 20,3%, respectivamente). Além disso, o subgrupo de NAC instalada foi o que apresentou a maior média de HBA1C e o maior desvio padrão. Isto pode sugerir que, talvez, o número amostral tenha sido pequeno para se obter a mesma associação significativa encontrada nos diabéticos com NAC incipiente.

Os resultados deste trabalho reforçam alguns aspectos já bem descritos anteriormente. O primeiro a ser destacado é a redução da variabilidade da FC na evolução da NAC, o que pôde ser observado com a diminuição dos valores das variáveis resultantes dos testes cardiovasculares que avaliam a variação da FC e do PT e de suas três bandas (FA, FB e FMB). Além disso, ocorre um predomínio do tônus simpático no decorrer desta neuropatia, visualizado pelo aumento da FC e da relação FB/FA.

O segundo aspecto a ser comentado é que a nefropatia e a NAC geralmente se desenvolvem em paralelo em pacientes diabéticos do tipo 1, conforme já descrito por Mogensen e colaboradores (108) e, assim, poderiam ter prevalência semelhante como foi observado neste estudo. Deste modo, o diagnóstico de NAC em sujeitos com DM1 seria um alerta para um concomitante desenvolvimento de nefropatia ou vice-versa.

O terceiro aspecto a ser enfatizado é que o controle glicêmico inadequado está associado a complicações crônicas do DM (108). Isto já foi bem documentado por estudos de referência tais como o Diabetes Control and Complications Trials (DCCT) e UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS), em que um melhor controle glicêmico atenuou o risco de complicações microvasculares, neuropáticas e macrovasculares do DM (9, 10).

Os pontos favoráveis deste trabalho são em relação à natureza inédita no Brasil de avaliação de NAC incluindo parâmetros da análise espectral numa população de diabéticos do tipo 1, ao delineamento do estudo com a preocupação de parear controles e pacientes com características demográficas e antropométricas semelhantes, além da criação de um banco de dados de controles para cálculo de valores de referência dos parâmetros utilizados para avaliar a presença ou ausência de NAC.

No entanto, este estudo possui algumas limitações, dentre as quais estão a natureza do corte transversal do mesmo, que limita a capacidade de avaliar a tendência temporal no desenvolvimento e progressão da NAC entre os pacientes com DM1, o número amostral pequeno e o tempo de doença muito variável, que possivelmente possam ter dificultado a demonstração de significância estatística de variáveis associadas com a NAC e o viés de seleção, em que não se pode excluir a possibilidade de seleção de um determinado subgrupo de pacientes que estavam livres das complicações do diabetes de uma forma não semelhante ao fenótipo mais comum de pacientes diabéticos.

Em resumo, a NAC foi uma complicação crônica diabética prevalente na população estudada e se associou na sua forma incipiente com a nefropatia e a HbA1C, fato não observado com a NAC instalada. Os critérios diagnósticos avançados não demonstraram superioridade em relação aos convencionais para a detecção desta neuropatia. No entanto, justifica-se o uso dos critérios diagnósticos

avançados por possibilitar uma detecção mais precoce da NAC e uma eventual reversão da mesma com o tratamento otimizado de seus fatores predisponentes.



## 7 CONCLUSÃO

A NAC foi diagnosticada em aproximadamente um quarto da população estudada com DM1.

A nefropatia e a HbA1C se associaram com a NAC incipiente, mas não com a NAC instalada.

Os testes ortostático e da respiração profunda foram os principais parâmetros responsáveis para a identificação da NAC.

Os critérios diagnósticos avançados não foram superiores aos convencionais para o diagnóstico desta neuropatia.

As bandas da análise espectral, em especial a FA e a FB, trouxeram maior sensibilidade diagnóstica para a identificação da NAC incipiente.

## REFERÊNCIAS

1. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, 26:1553–1579, 2003.
2. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, 115:387–397, 2007.
3. May O, Arildsen H. Long-term predictive power of simple function tests for cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: a population-based study. **Acta Diabetologica**, 48:311–316, 2011.
4. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. **Diabetologia**, 48:164–171, 2005.
5. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. **The Quarterly Journal of Medicine**, 49:95–108, 1980.
6. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, 26:1895–1901, 2003.
7. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. **Clinical Autonomic Research**, 11:99–108, 2001.
8. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, 28:956–962, 2005.
9. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, 329:977–86, 1993.

10. UKPDS-33: intensive blood-glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. **The Lancet**, 352:837–53, 1998.
  
11. UKPDS-38: tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. **British Medical Journal**, 317:703–13, 1998.
  
12. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Tirovisti IC, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. **The New England Journal of Medicine**, 352:341–50, 2005.
  
13. IDF DIABETES ATLAS 5th Edition 2012 Update. Disponível em: [http://www.idf.org/sites/default/files/5E\\_IDFAtlasPoster\\_2012\\_EN.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/5E_IDFAtlasPoster_2012_EN.pdf). Acesso em: 17/07/2014.
  
14. VIGITEL 2011: Diabetes. Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/vigitel-2011-diabetes/>. Acesso em: 20/07/2014.
  
15. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, et al. On behalf of the Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, 21:69–78, 2011.
  
16. Rolim LCSP, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 90(4):e24–e32, 2008.
  
17. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**. 84: 482–492, 1991.
  
18. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. **Diabetes Reviews**, 7: 300–15, 1999.
  
19. Neil HAW, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JI. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population. **Diabetic Medicine**, 6:20–24, 1989.

20. Stephenson J, Fuller JH. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. **Diabetologia**, 37:278–285, 1994.
21. Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spüler M, Lessmann F. The DiaCAN Multicenter Study Group. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. **Diabetes & Metabolism**, 19:143–151, 1993.
22. Töyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, Lansimies EA, Uusitupa MI. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. **Diabetes**, 45:308–315, 1996.
23. Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyorala K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. **Diabetes**, 38:1307–1313, 1989.
24. Ratzmann KP, Raschke M, Gander I, Schimke E. Prevalence of peripheral and autonomic neuropathy in newly diagnosed type II (noninsulin-dependent) diabetes. **Journal of Diabetes and Its Complications**, 5:1–5, 1991.
25. Ziegler D, Dannehl K, Volksw D, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. **Diabetes Care**, 15:908–911, 1992.
26. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. **Diabetes Care**, 27:2942–2947, 2004.
27. May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H. Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and estimated risk of coronary heart disease in the general population. **Journal of Internal Medicine**, 248:483–491, 2000.
28. O'Brien IAD, O'Hare JP, Lewin IG, Corrall RJM. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. **The Quarterly Journal of Medicine**, 61:957–967, 1986.

29. Anonymous. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). **Diabetologia**, 41:416–423, 1998.
30. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, et al. DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). **Circulation**, 119:2886–2893, 2009.
31. Mustonen J, Uusitupa M, Mäntysaari M, Länsimies E, Pyörälä K, Laakso M. Changes in autonomic nervous function during the 4-year follow-up in middle-aged diabetic and nondiabetic subjects initially free of coronary heart disease. **Journal of Internal Medicine**, 241:227–235, 1997.
32. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds). **Textbook of diabetic neuropathy**. Thieme, Stuttgart New York, pp 64–82, 2003.
33. Lykke JA, Tarnow L, Parving HH, Hilsted J. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, 68:654–659, 2008.
34. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Döring A, Meisinger C. KORA Study Group. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. **Diabetes Care**, 31:556–561, 2008.
35. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. **Anesthesiology**, 70:591–597, 1989.
36. Linstedt U, Jaeger H, Petry A. The neuropathy of the autonomic nervous system. An additional anesthetic risk in diabetes mellitus. **Anaesthesist**, 42: 521–527, 1993.
37. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. **Diabetes Care**, 24:339–343, 2001.

38. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association** 301:1547–1555, 2009.
39. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. **Diabetes Care**, 27:1954–1961, 2004.
40. Knudsen ST, Poulsen PL, Hansen KW, Ebbenhøj E, Bek T, Mogensen CE. Pulse pressure and diurnal blood pressure variation: association with micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes. **The American Journal of Hypertension**, 15:244–250, 2002.
41. Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, et al. Reversed circadian blood-pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. **Diabetes**, 47:1501–1506, 1998.
42. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, 347:797–805, 2002.
43. Palmas W, Pickering T, Teresi J, Schwartz JE, Eguchi K, Field L, et al. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. **The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)**, 10:12–20, 2008.
44. Spallone V, Maiello MR, Morganti R, Mandica S, Frajese G. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in predicting the presence of autonomic neuropathy in type I diabetic patients. **Journal of Human Hypertension**, 21:381–386, 2007.
45. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. **Journal of cardiovascular translational research**, 5:463–478, 2012.
46. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. **Pharmacology and Therapeutics**, 120:1–34, 2008.

47. Witzke KA, Vinik AI, Grant LM, Grant WP, Parson HK, Pittenger GL, et al. Loss of RAGE defense: a cause of Charcot neuroarthropathy? **Diabetes Care**, 34:1617–1621, 2011.
48. Wang Y, Schmeichel AM, Iida H, Schmelzer JD, Low PA. Enhanced inflammatory response via activation of NF-kappaB in acute experimental diabetic neuropathy subjected to ischemia-reperfusion injury. **Journal of Neurological Sciences**, 247:47–52, 2006.
49. Cameron NE, Cotter MA. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. **Current Drug Targets**, 9:60–67, 2008.
50. Kellogg AP, Wiggin T, Larkin D, Hayes J, Stevens M, Pop-Busui R. Protective effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation against peripheral nerve dysfunction and intraepidermal nerve fibers loss in experimental diabetes. **Diabetes**, 56:2997–3005, 2007.
51. Chang CJ, Yang YC, Lu FH, Lin TS, Chen JJ, Yeh TL, et al. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. **American Journal of Medicine**, 123:432–438, 2010.
52. Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. **Annals of Internal Medicine**, 92:301–303, 1980.
53. Purewal TS, Goss DE, Zanone MM, Edmonds ME, Watkins PJ. The splanchnic circulation and postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. **Diabetic Medicine**, 12:513–522, 1995.
54. Ejlskjaer N, Arif S, Dodds W, Zanone MM, Vergani D, Watkins PJ, et al. Prevalence of autoantibodies to autonomic nervous tissue structures in type 1 diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, 16:544–549, 1999.
55. Rabinowe SL, Brown FM, Watts M, Smith AM. Complement-fixing antibodies to sympathetic and parasympathetic tissues in IDDM. Autonomic brake index and heart rate variation. **Diabetes Care**, 13:1084–1088, 1990.
56. Stroud CR, Heller SR, Ward JD, Hardisty CA, Weetman AP. Analysis of antibodies against components of the autonomic nervous system in diabetes mellitus. **The Quarterly Journal of Medicine**, 90:577–585, 1997.

57. Granberg V, Ejksjaer N, Peakman M, Sundkvist G. Autoantibodies to autonomic nerves associated with cardiac and peripheral autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, 28:1959–1964, 2005.
58. Pop-Busui, R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. **Diabetes Care**, 33:434–441, 2010.
59. Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. **Journal of Diabetes and its Complications**, 14:1–6, 2000.
60. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. **Archives of Internal Medicine**, 150:1218–1222, 1990.
61. Kastenbauer T, Irsigler P, Sauseng S, Grimm A, Prager RJ. The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic subjects. **Journal of Diabetes and its Complications**, 18:27–31, 2004.
62. O'Donovan D, Samson M, Feinle C, Jones KL, Horowitz M. Gastrointestinal tract. In Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds). **Textbook of Diabetic Neuropathy**, Thieme, pp. 246–262, 2003.
63. A.D.A. and A.A.N. Consensus Statement: Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. **Diabetes Care**, 11:592–597, 1988.
64. Sampson MJ, Wilson S., Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. **The Quarterly Journal of Medicine**, 75:635–646, 1990.
65. Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, Spuler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. **Diabetic Medicine**, 9(9):806–14, 1992.
66. Valensi P, Huard JP, Giroux C, Attali JR. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. **Journal of Diabetes and its Complications**, 11(3):180–7, 1997.



67. Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, Mihara H, Nakagaki O, Takada K, et al. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 47(1):37–44, 2000.
68. Halsbeck M, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D. Diagnosis, Treatment and Follow-up of Diabetic Neuropathy. [article online]. Disponível em: [http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Englische\\_Leitlinien/GUIDELINE\\_DIABETIC\\_NEUROPATHY\\_05\\_2004\\_DD\\_G\\_01\\_2006.pdf](http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Englische_Leitlinien/GUIDELINE_DIABETIC_NEUROPATHY_05_2004_DD_G_01_2006.pdf) . Acesso em: 10/08/2014.
69. Murray A, Ewing DJ, Campbell IW, Neilson JM, Clarke BF. RR interval variations in young male diabetics. **British Heart Journal**, 37(8):882–5, 1975.
70. Watkins PJ, Mackay JD. Cardiac denervation in diabetic neuropathy. **Annals of Internal Medicine**, 92(2):304–7, 1980.
71. Mankovsky BN, Piolot R, Mankovsky OL, Ziegler D. Impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. **Diabetic Medicine**, 20:119–120, 2003.
72. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. **British Medical Journal**, 285:916–918, 1982
73. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, et al. On behalf of the Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, 21:69–78, 2011.
74. Baldwa VS, Ewing DJ. Heart rate response to Valsalva manoeuvre. Reproducibility in normals, and relation to variation in resting heart rate in diabetics. **British Heart Journal**, 39:641–644, 1977.
75. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JM, Clarke BF. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. **British Medical Journal**, 1:145–147, 1978.

76. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. **Diabetic Medicine**, 9:166–175, 1992.
77. Kowalewski MA, Urban M. Short and long term reproducibility of autonomic measures in supine and standing positions. **Clinical Science**, 106:61–66, 2004.
78. Smith SA. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. **British Medical Journal (Clin Res Ed)**, 285:1599–1601, 1982.
79. Spallone V, Morganti R, Fedele T, D'Amato C, Maiello MR. Reappraisal of the diagnostic role of orthostatic hypotension in diabetes. **Clinical Autonomic Research**, 19:58–64, 2009.
80. O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. **British Heart Journal**, 55:348–354, 1986.
81. Lawrence GP, Home PD, Murray A. Autonomic function testing in diabetic subjects using sequential measurements. **Diabetic Medicine**, 9:799–805, 1992.
82. Tannus LRM, Sperandei S, Montenegro Júnior RM, Carvalho VR, Pedrosa HM, Félix MT, et al. Reproducibility of methods used for the assessment of autonomous nervous system's function. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, 177:275–279, 2013.
83. Braune S, Auer A, Schulte-Monting J, Schwerbrock S, Lucking CH. Cardiovascular parameters: sensitivity to detect autonomic dysfunction and influence of age and sex in normal subjects. **Clinical Autonomic Research**, 6:3–15, 1996.
84. Valensi P, Attali JR, Gagant S. Reproducibility of parameters for assessment of diabetic neuropathy. The French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. **Diabetic Medicine**, 10:933–939, 1993.
85. Straznicky NE, Lambert GW, Lambert EA. Neuroadrenergic dysfunction in obesity: an overview of the effects of weight loss. **Current Opinion in Lipidology**, 21:21–30, 2010.

86. Anonymous. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, 46:873–880, 1996.
87. Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. **Muscle & Nerve**, 33:6–20, 2006.
88. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. **Neurology**, 72:177–184, 2009.
89. Bellavere F, Thomaseth K, Cobelli C, Balzani I, De Masi G, Guarini L, et al. Evaluation of the vagal-sympathetic interaction in diabetics with autonomic neuropathy through power spectrum density analysis of the heart rate. A critical revision of the natural history of diabetic autonomic neuropathy is possible. **Functional Neurology**, 4:177–181, 1989.
90. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. **Diabetes Care**, 8:491–498, 1985.
91. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: the EURODIAB IDDM Complications Study. **Archives of Physiology and Biochemistry**, 109:215–222, 2001.
92. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, 11(7):592–7, 1988.
93. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, 93:1043–65, 1996.
94. Howorka K, Pumpřla J, Schabmann A. Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Journal of the Autonomic Nervous System**, 69:164–72, 1998.

95. Chessa M, Butera G, Lanza GA, Bossone E, Delogu A, Rosa GD, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. **Herz**, 27:785–90, 2002.
96. Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA, Clarke BF. Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. **The Lancet**, 2:1354–6, 1973.
97. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti MS. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, 84:482–90, 1991.
98. World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact sheet N° 311. 2006
99. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Willians DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. **Diabetologia**, 36:150–4, 1993.
100. Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M, Appolinário JC, Ellinger VCM, Coutinho WF, et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 49:944–50, 2005.
101. Consenso Internacional sobre Pé Diabético. Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético. Pedrosa HC, Andrade A. trads. Versão Brasileira; 2001, SES-DF e Ministério da Saúde; versão 2003, 2007; Holanda. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/conce\\_inter\\_pediabetico.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/conce_inter_pediabetico.pdf). Acesso em: 20/07/2014.
102. American Diabetes Association. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, 36(1): S11-S66, 2013.
103. Ziegler D, Laux G, Dannehi K, Spuler M, Mayer P, Gries FA. Assessment of Cardiovascular Autonomic Function: age related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. **Diabetic Medicine**, 9:166–175, 1992.
104. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, 10: 339–383, 1994.

105. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. **American Journal of Cardiology**, 84: 687–691, 1999.
106. Cerrato JC, Quintela AG, Rodriguez MP, Calle A, Noguera EF, Garcia JAV. Combination of cardiorespiratory reflex parameters and heart rate variability power spectrum analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. **Diabetes & Metabolism**, 35: 305–311, 2009.
107. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino Jr. RB, Hamman RF, et al. Reduced Heart Rate Variability Among Youth With Type 1 Diabetes. The SEARCH CVD study. **Diabetes Care**, 36: 157–162, 2013.
108. Mogensen UM, Jensen T, Køber L, Kelbæk H, Mathiesen AS, Dinsen U, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and subclinical cardiovascular disease in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. **Diabetes**, 61: 1822–1830, 2012.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 - Instrumento de coleta de dados

Nome do paciente \_\_\_\_\_

Registro \_\_\_\_\_

Idade (anos) \_\_\_\_\_

Sexo (feminino ou masculino) \_\_\_\_\_

Peso (kg) \_\_\_\_\_

Altura (cm) \_\_\_\_\_

IMC (kg/m<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_

Glicemia capilar (mg/dL) \_\_\_\_\_

Comorbidades \_\_\_\_\_

Medicamentos em uso \_\_\_\_\_

Tempo de diagnóstico de DM1 (anos) \_\_\_\_\_

#### Complicações crônicas do DM

Nefropatia: ( ) não ( ) sim

Retinopatia: ( ) não ( ) sim

Polineuropatia periférica: ( ) não ( ) sim

#### Exames laboratoriais

Hemoglobina glicada (%) \_\_\_\_\_

Creatinina (mg/dL) \_\_\_\_\_

Colesterol total (mg/dL) \_\_\_\_\_

HDL (mg/dL) \_\_\_\_\_

Colesterol não-HDL (mg/dL) \_\_\_\_\_

#### Parâmetros de avaliação de NAC

FA (ms<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_

FB (ms<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_

FMB (ms<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_

Teste da respiração profunda (razão E/I) \_\_\_\_\_

Manobra de Valsalva (razão de Valsalva) \_\_\_\_\_

Teste ortostático (índice 30/15) \_\_\_\_\_

Hipotensão postural (mmHg) \_\_\_\_\_

Resultado da avaliação da NAC:

- (    ) ausente – nenhum ou 1 dos testes alterados
- (    ) incipiente – dois testes alterados
- (    ) instalada – três ou mais testes alterados

## APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: “Avaliação de neuropatias autonômicas cardiovascular e vesical em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1”

Você está sendo convidado a participar de um estudo que tem como objetivo realizar testes para investigar alterações dos nervos do coração e da bexiga em pacientes com diabetes mellitus tipo 1, visando correlacionar tais achados com a presença de alterações de sensibilidade das pernas, bem como com o tempo de doença e com o controle do diabetes. Este projeto de pesquisa é conduzido pelas Dra Rosângela Roginski Réa, Dra Ana Cristina Ravazzani de Almeida, Dra Karina Zanlorenzi Basso e pelo Dr. Diego Henrique Andrade de Oliveira, e será realizado em pacientes diabéticos tipo 1 do ambulatório de diabetes do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Sua participação foi solicitada uma vez que você:

- **Atende os critérios de inclusão da pesquisa e está em acompanhamento no Ambulatório de Diabetes do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná**

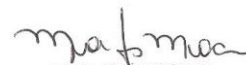
**Procedimento a ser seguido:** Se você concorda em participar do estudo, será submetido a um questionário a respeito de sintomas do acometimento das pernas e dos rins pelo diabetes e a testes para avaliar alterações de sensibilidade das pernas, dos nervos do coração e da bexiga. Os testes para avaliar as alterações da sensibilidade das pernas e dos nervos do coração serão realizados no dia já agendado para sua consulta de rotina no ambulatório de diabetes e duram cerca de 25 minutos. Eles não causam dor ou desconforto e somente será necessário reconhecer o contato de objetos na pele e realizar manobras de puxar e soltar o ar enquanto você estará deitado numa maca com fios conectados no peito para registrar um traçado de eletrocardiograma. Já o teste para avaliar alterações da bexiga, será realizado na Rua Portugal, 329, Curitiba-PR, às 8 horas de uma segunda-feira a ser combinada com você e dura cerca de 40 minutos. Este exame consiste na introdução de um pequeno cateter no interior da bexiga. Esse cateter possui dois canais, um que irá medir a pressão no interior da bexiga e outro que será utilizado para realizar o enchimento da bexiga com soro fisiológico. Durante o enchimento o seu médico irá solicitar que você diga tudo o que está sentindo com relação ao enchimento da bexiga. Após encher sua bexiga será solicitado que você urine normalmente para esvaziá-la. Alguns testes podem ser realizados durante o exame, tais como pedir para você tossir, fazer força com a barriga e mudar de posição. O exame geralmente não gera dor, apenas um pequeno desconforto pela passagem do cateter através do canal da urina. Um anestésico tópico é utilizado para diminuir este incômodo. Caso você não queira realizar este teste para avaliar alterações da bexiga, que ocorrerá em outro dia como especificado acima, você poderá somente ser submetido aos testes para avaliar as alterações da sensibilidade das pernas e dos nervos do coração no dia da sua consulta no ambulatório de diabetes. Ainda serão coletados dados do seu prontuário em relação ao controle do diabetes e às outras complicações provenientes desta doença (perda de visão e da função dos rins).

**Riscos e desconfortos:** os procedimentos não oferecerão riscos ao paciente.

**Custo:** Não haverá custos para os pacientes que participarem deste projeto de pesquisa.

**Sigilo:** Toda a informação contida no seu prontuário do HC-UFPR não será fornecida a pessoas não envolvidas neste projeto de pesquisa sem o seu consentimento. Seu nome jamais será utilizado em trabalhos científicos ou apresentações em congressos ou simpósios, ou seja, fica assegurado o anonimato da sua identidade.

**Liberdade do paciente:** A participação neste projeto de pesquisa é voluntária e você não receberá remuneração para tanto. Você poderá se recusar a participar ou se retirar do estudo em qualquer momento, sem penalidades ou suspensão do seu acompanhamento médico.

  
MARIA JOSÉ MOGELIN  
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do HC/UFPR  
Matrícula 7462



Em caso de dúvidas entre em contato com: (41) 3523-9187 ou 9679-7680 (Médico Diego Henrique Andrade de Oliveira)

**Consentimento pós-esclarecimento:**

Declaro que \_\_\_\_\_ me esclareceu sobre todos os itens acima. Eu livremente concordo em participar deste projeto de pesquisa e declaro que recebi uma cópia deste consentimento.

**Voluntário**

Nome \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura \_\_\_\_\_

**Representante legal do voluntário (se necessário)**

Nome \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura \_\_\_\_\_

**Pesquisador responsável**

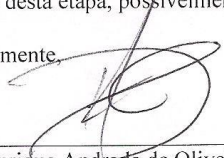
Nome \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura \_\_\_\_\_



**APÊNDICE 3 – Solicitação de troca de título****SOLICITAÇÃO DE TROCA DE TÍTULO**

Solicito através deste documento a mudança do título do projeto “Avaliação de neuropatias autonômicas cardiovascular e vesical em pacientes com diabetes mellitus tipo 1”, de autoria de Diego Henrique Andrade de Oliveira, aprovado no dia 27/09/11 no CEP/HC sob o número de registro: 2594.201/2011-08, para o título “PREVALÊNCIA DE NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E PREDITORES DO SEU DESENVOLVIMENTO EM PACIENTES COM DIABETES MELITO DO TIPO 1”, já que apenas 7 pacientes aceitaram participar da avaliação de neuropatia autonômica vesical, não nos dando uma amostra suficiente para avaliação desta complicação do diabetes. Neste momento, os dados da população total estudada foram analisados e os resultados serão relatados na dissertação de mestrado do próprio autor do projeto (Diego Henrique Andrade de Oliveira). A dissertação está sendo corrigida com o auxílio da Dra Rosana Bento Radominski (orientadora deste trabalho) e a defesa da dissertação será agendada após a conclusão desta etapa, possivelmente entre os meses de outubro e novembro de 2014.

Atenciosamente,

  
\_\_\_\_\_  
Diego Henrique Andrade de Oliveira

Curitiba, 09 de outubro de 2014.

Relatório entregue ao CEP : Em 09 / 10 / 14

Para:

  
**MARIA JOSÉ MOCELIN**  
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do HCUFPR  
Matrícula 7462

## ANEXOS

### ANEXO 1 – Avaliação de polineuropatia periférica (PNP) diabética

#### A) Avaliação de PNP através dos escores de comprometimento e de sintomas neuropáticos

ESCORE DE COMPROMETIMENTO NEUROPÁTICO (ECN)		
	Membro inferior direito	Membro inferior esquerdo
Reflexo aquileu		
Sensibilidade vibratória		
Sensibilidade dolorosa		
Sensibilidade térmica		

#### PONTUAÇÃO:

- Reflexo Aquileu → ausente (2); presente ao reforço (1); presente (0).
- Sensações vibratória, dolorosa e térmica → ausente ou diminuída (1); presente (0).

#### CLASSIFICAÇÃO:

- Sinais neuropáticos leves (3-5 pontos); moderados (6-8 pontos); graves (9-10 pontos).

ESCORE DE SINTOMAS NEUROPÁTICOS (ESN)		
1. O senhor(a) tem experimentado dor ou desconforto nas pernas?	( ) Se NÃO, interromper a avaliação ( ) Se SIM, continuar a avaliação	
2. Que tipo de sensação mais te incomoda? (Descrever os sintomas se o paciente não citar nenhum destes)	( ) Queimação, dormência ou formigamento ( ) Fadiga, câimbras ou prurido	2 pts 1 pt
3. Qual a localização mais freqüente desse(a) (sintoma descrito)?	( ) Pés ( ) Panturrilha ( ) Outra localização	2 pts 1 pt 0 pt
4. Existe alguma hora do dia em que este(a) (sintoma descrito) aumenta de intensidade?	( ) Durante a noite ( ) Durante o dia e a noite ( ) Apenas durante o dia	2 pts 1 pt 0 pt
5. Este(a) (sintoma descrito) já o(a) acordou durante a noite?	( ) Sim ( ) Não	1 pt 0 pt
6. Alguma manobra que o(a) senhor(a) o realiza é capaz de diminuir este(a) (sintoma descrito)? (Descrever as manobras para o paciente se ele não citar nenhuma delas)	( ) Andar ( ) Ficar de pé ( ) Sentar ou deitar	2 pts 1 pt 0 pt

**CLASSIFICAÇÃO:**

- Sintomas leves (3-4 pontos); moderados (5-6 pontos); graves (7-9 pontos).

**DIAGNÓSTICO DE PNP ATRAVÉS DO ESN + ECN**

- Sinais neuropáticos moderados a graves com ou sem sintomas ou
- Sinais neuropáticos leves com sintomas moderados a graves.

Fonte: Adaptado de Young e colaboradores, 1993.

**B) Avaliação de PNP através do teste do monofilamento de 10g****MONOFILAMENTO DE 10g**

- Áreas testadas → hálux, 1ª, 3ª e 5ª cabeças de metatarsos bilateralmente.
- A sensibilidade protetora plantar está ausente diante de duas de três respostas incorretas.

Fonte: Adaptado de Pedrosa e colaboradores, 2001.

## ANEXO 2 – Tabelas de valores de referência dos testes diagnósticos de NAC

TABELA A - DISTRIBUIÇÃO DOS CONTROLES DO ARTIGO DE REFERÊNCIA E DESTE ESTUDO, CONFORME SEXO E FAIXA ETÁRIA

Faixa etária (anos)	Fonte Artigo de referência (A) Controles deste estudo (B)	Masculino (n)	Feminino (n)	Total (n)
15-25	A	33	25	58
	B	6	17	23
25-35	A	66	57	123
	B	10	13	23
36-45	A	22	25	47
	B	3	7	10

Fontes: (A) Adaptado de Agelink e colaboradores (2001)

(B) O autor (2013)

TABELA B – COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DAS 3 BANDAS DA ANÁLISE ESPECTRAL ENTRE OS CONTROLES DO ARTIGO DE REFERÊNCIA E DESTE ESTUDO

Variáveis	15-25 anos	26-35 anos	36-45 anos
FMB (A)	3,044 ( $\pm$ 0,337)	3,016 ( $\pm$ 0,378)	2,902 ( $\pm$ 0,393)
FMB (B)	2,944 ( $\pm$ 0,231)	2,969 ( $\pm$ 0,259)	3,016 ( $\pm$ 0,220)
FB (A)	3,127 ( $\pm$ 0,365)	3,085 ( $\pm$ 0,411)	2,884 ( $\pm$ 0,395)
FB (B)	2,907 ( $\pm$ 0,375)*	2,994 ( $\pm$ 0,315)	2,837 ( $\pm$ 0,353)
FA (A)	3,023 ( $\pm$ 0,456)	2,875 ( $\pm$ 0,434)	2,641 ( $\pm$ 0,323)
FA (B)	3,074 ( $\pm$ 0,532)	2,868 ( $\pm$ 0,423)	2,787 ( $\pm$ 0,413)

Notas: FMB = componente de frequências muito baixas; FB = componente de frequências baixas; FA = componente de frequências altas.

Dados foram expressos em médias e desvios padrão. Os dados dos controles deste estudo sofreram transformação logarítmica (transformação log10) para que pudessem ser comparados com os dados apresentados pelo estudo de referência. \*p < 0,05 para sujeitos controle deste estudo versus sujeitos controle do artigo de referência.

Fontes: (A) Adaptado de Agelink e colaboradores (2001)

(B) Fonte: o autor (2013)

TABELA C – LIMITE INFERIOR DA NORMALIDADE DOS TESTES CARDIOVASCULARES CONFORME FAIXA ETÁRIA (PERCENTIL 2,5%)

Idade (anos)	Razão E/I	Razão de Valsalva	Índice 30:15
15-25	1,197	1,187	1,262
26-35	1,210	1,330	1,157
36-45	1,176	1,309	1,174

Nota: Razão E/I = razão expiração/inspiração.

Fonte: O autor (2013)

TABELA D – LIMITE INFERIOR DA NORMALIDADE NO SEXO FEMININO PARA OS 3 PARÂMETROS DA ANÁLISE ESPECTRAL (PERCENTIL 2,5%)

Idade (anos)	FMB (msec <sup>2</sup> )	FB (msec <sup>2</sup> )	FA (msec <sup>2</sup> )
15	296	230	194
20	260	193	154
25	228	161	122
30	200	135	97
35	176	113	77
40	154	94	62
45	135	79	49

Nota: FMB = componente de frequências muito baixas; FB = componente de frequências baixas; FA = componente de frequências altas.

Fonte: Adaptado de Agelink e colaboradores (2001)

TABELA E – LIMITE INFERIOR DA NORMALIDADE NO SEXO MASCULINO PARA OS 3 PARÂMETROS DA ANÁLISE ESPECTRAL (PERCENTIL 2,5%)

Idade (anos)	FMB (msec <sup>2</sup> )	FB (msec <sup>2</sup> )	FA (msec <sup>2</sup> )
15	244	362	236
20	219	300	185
25	197	249	145
30	176	207	113
35	158	172	89
40	142	142	69
45	128	118	54

Nota: FMB = componente de frequências muito baixas; FB = componente de frequências baixas; FA = componente de frequências altas.

Fonte: Adaptado de Agelink e colaboradores (2001)